

チャートラビス レン ティーン 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

A small molecule, ACAi-028, with anti-HIV-1 activity targets a novel hydrophobic pocket on HIV-1 capsid

(HIV キャプシドの新規結合ポケットを標的とした阻害薬、ACAi-028 の開発)

臨床で使用される抗 HIV 薬に対する耐性 HIV-1 変異株の出現は問題となっており、薬剤耐性 HIV-1 株にも有効性を維持できる新規の作用機序を持った薬剤開発は重要である。申請者は、既存の薬剤のターゲットとなっていなかった HIV-1 カプシド (CA) の疎水性ポケットに対して、in silico ドッキングシミュレーションによるスクリーニングを行い、数百万種類の入手可能な化合物から、いくつかの有望な化合物を選択した。候補化合物のうち、実際に抗 HIV アッセイで優れた活性を示した化合物 ACAi-028 について、抗 HIV 活性の詳細を解析した。まず、薬剤の作用段階を調べるために、fusion assay、TZM-bl 細胞を用いた early-stage assay、transfection と western blot による late-stage assay、time-of-addition assay、RT activity assay などを行った。その他、ESI-MS を用いて ACAi-028 の CA に対する結合プロファイル調べた。さらに、ACAi-028 が CA の熱安定性や多量体形成に与える影響について、DSF 及び CA multimerization assay を用いて評価した。

その結果、ドッキングモデルでは ACAi-028 は CA の N 末端領域に位置する疎水性ポケットで、Q13、S16、T19 などのアミノ酸残基と水素結合により相互作用していると考えられた。また、ACAi-028 は HIV-1 感染の前期段階に作用する薬剤であると考えられ、time-of addition assay では既存の逆転写酵素阻害薬や CA 阻害薬と同じようなタイミングで抗 HIV 効果を発現しているという結果であった。一方で、ACAi-028 は fusion 活性や RT 活性に対する阻害効果は有していなかった。加えて、マスマスペクトロメトリーなどの物理化学的解析の結果、ACAi-028 は CA 分子と非共有結合で結合していること、ACAi-028 は CA の熱安定性を低下させ、CA の多量体形成を減少させることなども明らかにした。それらの結果から、ACAi-028 は HIV-1 CA の N 末端にある新規標的となる疎水性ポケットに結合することで、CA 多量体化を阻害し抗 HIV 活性を発揮する新しい CA 阻害薬であると考えられた。

審査では、(1) ACAi-028 がコア (CA 多量体) の分解を促す機序、(2) コアの分解促進が抗ウイルス効果を生む機序、(3) ACAi-028 がウイルス感染前期過程に及ぼす影響、(4) ACAi-028 と CA との結合特異性や強さ、(5) 臨床開発に向けたハードル、(6) 今後の研究の展開など、についての質疑がなされ、申請者からはおおむね適切な回答が得られた。本研究は、臨床で使用される抗 HIV 薬とは異なる作用機序を持つ化合物を見出し、その抗ウイルス活性の機序を明らかにしたものである。本研究は、HIV 診療で大きな問題となっている薬剤耐性 HIV-1 変異に対して有効性を維持する薬剤開発につながるものと期待されることから、博士学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 感染免疫学担当教授

上野貴将